Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. P. Holtz

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kalium- und Natriumgehaltes des Serums, des Skelett- und Herzmuskels, sowie der renalen Kalium- und Natrium-ausscheidung durch k-Strophanthin

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Hans Bode
approbierter Zahnarzt

1955

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. P. Holtz

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kalium- und Natriumgehaltes des Serums, des Skelett- und Herzmuskels, sowie der renalen Kalium- und Natrium-ausscheidung durch k-Strophanthin

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde.

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Hans Bode
approbierter Zahnarzt

1955

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt

Einleitung

Methodik

Versuchsergebnisse

1. Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums nach intravenöser und subcutaner Injektion verschieden hoher Strophanthindosen
2. Der zeitliche Verlauf der Änderungen des Kalium- und Natriumgehaltes im Serum und in der Muskulatur
3. Der Einfluß von k-Strophanthin auf die renale Kalium- und Natriumausscheidung
4. Versuche an epinephrektomierten Ratten
   a) Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums und Skelettmuskels 3o und 18o Min. nach subcutaner Injektion von 100 µg k-Strophanthin
   b) Die renale Kalium- und Natriumausscheidung

Bemerkungen zu den Versuchsergebnissen

Zusammenfassung

Literatur

Referent : Prof. Dr.med. H o l t z

Dekan : Prof. Dr.med. H o f f

Einleitung

Jede Muskelkontraktion geht mit elektrischen, als Aktionsstrom faßbaren und meßbaren Erscheinungen einher, die nach unseren heutigen Vorstellungen durch Änderungen von Potentialdifferenzen an den Zellgrenzflächen zustande kommen: Der ruhende Muskel besitzt ein sogenanntes Ruhepotential; bei der Erregung kommt es zu einer Auflockerung und Permeabilitätserhöhung der Zellmembran, zu einer Ionenwanderung durch die aufgelockerte Membran hindurch und zum Verlust des Ruhepotentials. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die gegensinnige Wanderung von Kalium- und Natriumionen. Während der Erregungsphase, der Kontraktion des Muskels, kommt es zum Austritt von Kalium aus der Muskelzelle und zur Einwanderung von Natrium; die Erholungsphase und der Wiederaufbau des Ruhepotentials ist durch eine entgegengesetzte Ionenwanderung gekennzeichnet. Unter dem Gesichtspunkt, daß jede Muskelkontraktion mit einem Austausch von Kalium- und Natriumionen verbunden ist, ist es verständlich, daß durch eine pharmakologische Veränderung des intra- und extracellulären Ionengleichgewichtes die Muskeltätigkeit im fördernden oder im hemmenden Sinne beeinflußt werden kann.

Aus Versuchen an isolierten Muskeln ist bekannt, daß die Herzglykoside einen Austritt von Kalium aus der Muskelzelle bewirken (Cattel u. Goodell, Cattel und Guttmann, Schatzmann und andere). Das würde im Einklang stehen mit der Beobachtung, daß die direkte und indirekte Erregbarkeit des quergestreiften Muskels durch Digitalisglykoside in einem bestimmten Dosierungsbereich erhöht wird (Hotovy u. Erdniss, Hotovy u. König, Borasi). Andererseits konnten in kürzlich aus unserem Institut erschienenen Untersuchungen von Greeff und Westermann über den Mechanismus der lähmenden Wirkung hoher Strophanthindosen durch Versuche am Phrenicus-Zwerchfellpräparat Belege dafür gegeben werden, daß

auch am Zustandekommen dieser Lähmung eine Kaliumverarmung des Muskels, eine Verminderung des intracellulären Kaliumgehaltes ursächlich beteiligt ist.

Aus all dem geht hervor, daß eine Beeinflussung des Mineralhaushaltes für eine Erklärung der cardialen, aber wohl auch der sogenannten extracardialen Wirkungen des Strophanthins besondere Beachtung verdient. Ich habe deshalb untersucht, ob sich - wie am isolierten Muskel - auch am intakten Organismus Anhaltspunkte dafür gewinnen lassen, daß Strophanthin den Mineralstoffwechsel zu beeinflussen vermag. Um möglichst günstige Bedingungen für den Nachweis wenigstens prinzipieller Möglichkeiten dieser Art herzustellen, wurden die Versuche an Ratten durchgeführt, d.h. an einer Tierart, bei der wegen der besonderen Unempfindlichkeit des Herzens gegenüber den toxischen Wirkungen des Strophanthins die Applikation auch sehr hoher Dosen möglich war, die für andere empfindlichere Tierarten tödlich gewesen wären.

Da die Hormone der Nebennierenrinde von zentraler Bedeutung für die Regulation des Mineralhaushaltes sind, wurden Vergleichversuche an epinephrektomierten Ratten angestellt. Diese sollten eine Entscheidung darüber ermöglichen, ob die Strophanthinwirkungen auf den Mineralstoffwechsel über eine Beeinflussung der Nebennierenrinde zustande kommen.

Methodik

Als Versuchstiere dienten junge, männliche Albinoratten von 9o-14o g Körpergewicht. Wir benutzten k-Strophanthin der Fa. C.F. BOEHRINGER & Söhne, Mannheim-Waldhof. Die Kalium- und Natriumbestimmungen wurden mit Hilfe eines Flammenphotometers der Fa. ZEISS, Jena, durchgeführt.

Zur Kalium- und Natriumbestimmung im Serum wurden die

Tiere durch Dekapitation getötet. Das abfließende Blut wurde aufgefangen und 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen/ Minute zentrifugiert. Von dem überstehenden Serum haben wir 0,2 ccm abpipettiert und zur Kaliumbestimmung auf das 10-fache, zur Natriumbestimmung auf das 50-fache verdünnt. Um die Bestimmungen in kleinen Serummengen zu ermöglichen, benutzten wir eine Düse von 0,1 mm Durchmesser, die bei einem Druck von 0,45 atü 1,45 ccm/ Min. der zu untersuchenden Lösung zerstäubte.

Zur Bestimmung des Kalium- und Natriumgehaltes in der Muskulatur wurde entweder der M.gastrocnemius oder der M.tibialis anterior benutzt. Vorversuche hatten ergeben, daß der Kalium- und Natriumgehalt in beiden Muskeln der gleiche ist. Die Herzen der getöteten Tiere wurden vor der Aufbereitung aufgeschnitten und mit Tyrodelösung ausgespült.

In den ersten Versuchsserien haben wir den mit der Schere zuerkleinerten Muskel im Platintiegel unter Zusatz von Ammoniumnitrat über der offenen Flamme verascht, den Rückstand mit einer dem 10-fachen des Muskelfeuchtgewichtes entsprechenden Menge Aqua bidest. extrahiert und im Filtrat die Kalium- und Natriumbestimmung vorgenommen. Da bereits nach etwa 100 Veraschungen Schäden im Kristallgefüge der Tiegel auftraten, die zu einem Verlust an Kalium und Natrium während der Veraschung führten, sind wir in späteren Versuchen in Anlehnung an die von Doden und Rodeck beschriebenen Methode vorgegangen: Der Muskel wurde, nachdem sein Feuchtgewicht bestimmt worden war, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und dann in einem Mörser zerrieben. Das Trockenpulver wurde mit Aqua bidest. 5 Stunden lang unter gelegentlichem Umschütteln extrahiert. Die zugesetzte Wassermenge war so bemessen, daß ein Muskelextrakt von 1:10 bezogen auf das Feuchtgewicht entstand. Danach wurde filtriert und im Filtrat der Kalium- und Natriumgehalt flammenphotometrisch bestimmt.

Zur Bestimmung des Kalium- und Natriumgehaltes im Harn wurden Gruppen von je 5 Ratten in Diuresekäfigen zusam-

mengesetzt. In einem Teil der Versuche erhielten die Tiere zu Beginn des Versuches 1-4 ccm pro 1oo g Körpergewicht destilliertes Wasser mit einer Schlundsonde. Den Versuchstieren wurde dann pro 1oo g k-Strophanthin (25 und 1oo γ), den Kontrolltieren das gleiche Volumen Aqua dest. subcutan injiziert. Nach 2 Stunden wurde die sezernierte Harnmenge gemessen, filtriert und der Kalium- und Natriumgehalt flammenphotometrisch bestimmt.

Zur statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse wurde zunächst die mittlere Abweichung der Einzelbeobachtung vom Mittelwert nach folgender Formel

$$o = \pm \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}}$$

berechnet. Darin ist

d = Differenz der Einzelbeobachtung vom Mittelwert,

n = Anzahl der Einzelbeobachtungen und

Σd^2 = Summe der Differenzen-Quadrate.

Aus der mittleren Abweichung der Einzelbeobachtung vom Mittelwert errechnet sich die mittlere Abweichung des Mittelwertes (mittlerer Fehler) nach der Formal $\varepsilon = \frac{o}{\sqrt{n}}$.

Die Signifikanzprüfung erfolgt dann mit dem t-Test, $t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}}$, wobei t der Quotient aus der Differenz der Mittelwerte $(M_1 - M_2)$ und der mittleren Abweichung der Differenz $(\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2})$ ist. Mit Hilfe von t läßt sich aus der Signifikanztabelle nach R.A. Fischer der P-Wert bestimmen, der den Prozentsatz der Wahrscheinlichkeit angibt, mit der die in den Experimenten ermittelte Differenzen der Mittelwerte im Bereich der biologischen Streuung des Versuches liegen.

Versuchsergebnisse

1. Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums nach intravenöser und subcutaner Injektion verschieden hoher Strophanthindosen

Gruppen von 3 bis 6 Tieren erhielten 25 γ, 100 γ und 150 k-Strophanthin pro 100 g Körpergewicht. Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums wurde 30 Min. nach der Injektion untersucht. In Tabelle 1 (s.S. 6) sind die Versuchsergebnisse dargestellt. Es zeigte sich, daß in deutlicher Abhängigkeit von der angewandten Dosis der Kaliumgehalt des Serums nach 25 γ k-Strophanthin/100 g im Mittel um 22,3%, nach 100 γ um 35% und nach 150 γ um 44% angestiegen war. Die Art der Applikation - ob subkutan oder intravenös - scheint ohne Einfluß zu sein, denn in beiden Fällen führten 150 γ k-Strophanthin/100 g zu einem etwa gleichstarken Kaliumanstieg. Die Natriumwerte des Serums streuten in diesem Versuch bei intravenöser Injektion sehr stark, bei subcutaner Injektion war jedoch eine deutliche Erniedrigung zu erkennen.

2. Der zeitliche Verlauf der Änderungen des Kalium- und Natriumgehaltes im Serum und in der Muskulatur

2 Gruppen von je 6 Ratten erhielten 150 γ k-Strophanthin/100 g subcutan. Bei der einen Gruppe wurde nach 30 Minuten, bei der anderen nach 180 Minuten der Kalium- und Natriumgehalt des Serums, des Skelettmuskels (M.gastrocnemius) und des Herzens bestimmt. Zum Vergleich dienten die bei einer zu Beginn des Versuches getöteten Kontrollgruppe erhaltenen Werte. Die prozentualen Veränderungen der Kalium- und Natriumwerte der Strophanthin-behandelten Tiere gegenüber den Kontrollen sind in Abb. 1 (s.S. 7) dargestellt.

Der Kaliumgehalt des Serums stieg wiederum 30 Min. nach der Strophanthininjektion sehr stark an (Abb. 1 A). Der

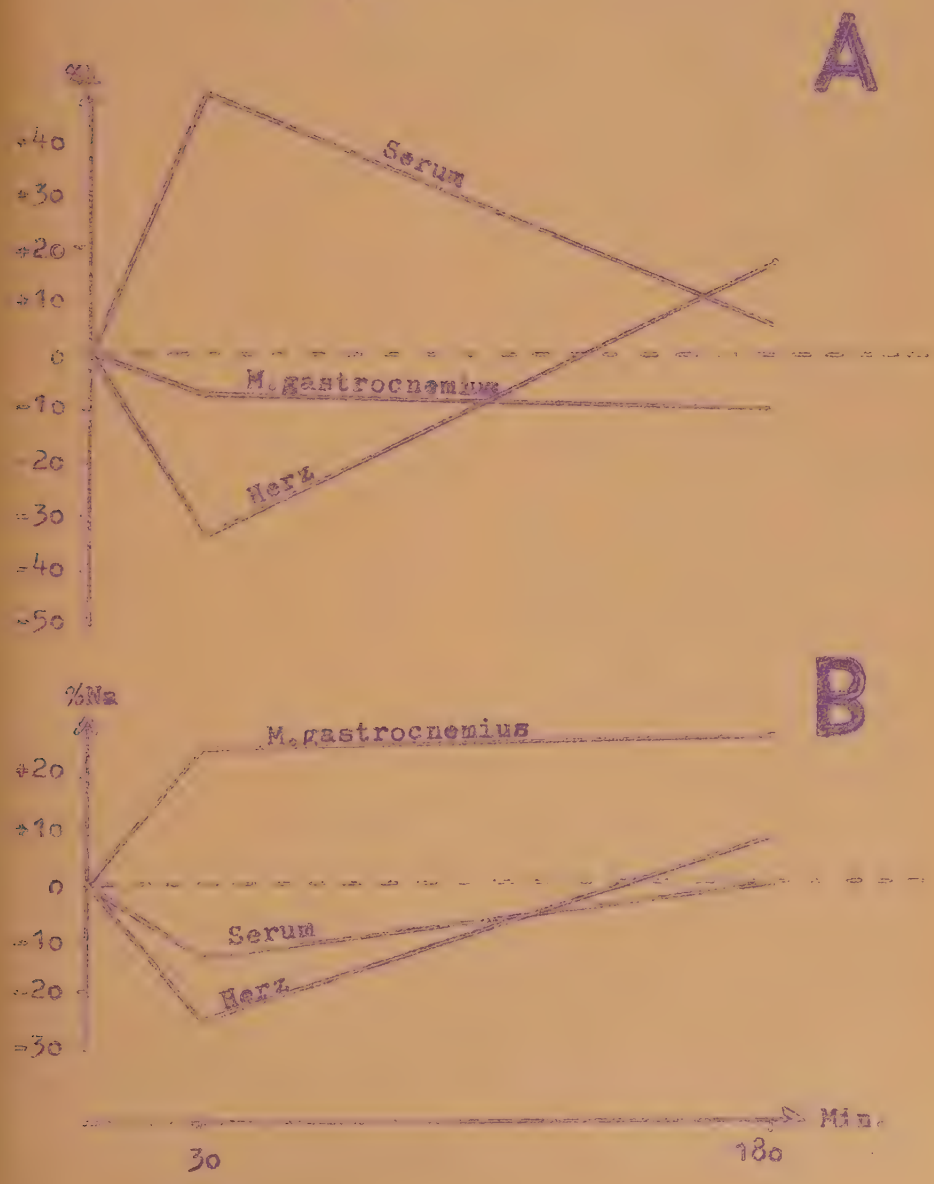
Tabelle 1

Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums 30 Minuten nach intravenöser und subcutaner Injektion von K-Strophanthin

	Kontrollen mg %	25 γ/100g i.v. mg %	100 γ/100g i.v. mg %	150 γ/100g i.v. mg %	150 γ/100g s.c. mg %
Kaliumgehalt	26.8	29.6	37.0	41.8	41.2
	26.5	38.0	40.6	37.0	39.9
	27.4	31.0	31.2	36.6	41.5
	28.0				41.8
	25.3				41.4
	27.8				35.3
Mittelwert	26.9	32.9	36.3	38.8	40.2
Differenz gegenüber Kontr.		+ 22,3%	+ 35%	+ 44%	+ 49.5%
Natriumgehalt	430	350	425	375	375
	380	495	325	460	325
	395	500	405	430	360
	420				310
	375				270
	412				345
Mittelwert	402	448	385	422	331
Differenz gegenüber Kontr.		+ 11,4%	- 4,2%	+ 4,9%	-17,6%

Abbildung 1

Die prozentualen Veränderungen des Kaliumgehaltes (A) und des Natriumgehaltes (B) im Serum, Skelett- und Herzmuskel 30 und 180 Minuten nach subcutaner Injektion von 150 μ k-Strophanthin/100 g



Kalium-Gehalt des Skelett- und Herzmuskels war demgegenüber zu diesem Zeitpunkt deutlich erniedrigt. Die Werte sind - wie aus der Berechnung in Tab. 2 (s.S.9) hervorgeht - statistisch gesichert.- 18o Min. nach der Strophanthingabe waren die Veränderungen des Kalium-Gehaltes im Serum und im Herzen ausgeglichen bzw. gegenüber den Kontrollen nicht mehr signifikant verändert, während der Kaliumgehalt des Skelettmuskels noch erniedrigt war.

Die Natriumwerte im Serum und in der Skelettmuskulatur verhielten sich spiegelbildlich zu den Kaliumwerten (Abb. 1 B): 3o Min. nach der Strophanthininjektion war der Natriumgehalt des Serums erniedrigt und der des Skelettmuskels erhöht. Der Herzmuskel verarmte unter der Strophanthinwirkung sowohl an Kalium als auch an Natrium.- 18o Min. nach der Strophanthininjektion war lediglich der Natriumgehalt des Skelettmuskels noch signifikant erhöht, während die Natriumwerte des Serums und des Herzens im Bereich der Norm lagen.

Während demnach die durch Strophanthin verursachten Änderungen des Kalium- und Natriumgehaltes nach 3 Stunden im Serum und Herzmuskel abgeklungen sind, findet sich im Skelettmuskel noch eine deutliche Vermehrung des Natrium- und Verminderung des Kaliumgehaltes. Es erschien von Interesse festzustellen, wie lange diese nach Strophanthin auftretenden Ionenverschiebungen andauern. In dem in der Tab. 3 (s.S. 1o) dargestellten Versuch wurden die Versuchstiere deshalb erst 8 Stunden nach der Strophanthininjektion getötet. Aus den Zahlenwerten der Tabelle geht hervor, daß auch zu diesem Zeitpunkt die Kaliumwerte im Skelettmuskel noch signifikant erniedrigt, die Natriumwerte dagegen nicht mehr eindeutig erhöht sind. Im Serum waren nach 8 Stunden der Kalium- und Natriumgehalt erniedrigt.

T a b e l l e 2

Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums, des Skelettmuskels (M. gastrocnemius) und des Herzmuskels 30 und 180 Minuten nach subcutaner Injektion von 150 γ K-Strophanthin / 100 g

Weisse Ratten von 110-140 g Gruppen von je 6 Tieren

		Kalium				
		mg%	Differenz geg. Kontr. %	t	P
Serum	Kontrolltiere	27,1(±0,62)			
	30 Min.n.Stroph.	40,2(±1,01)	+ 48	11,4	P ≤ 0,001
	180 Min.n.Stroph.	28,6(±1,5)	+ 6	0,92	0,3 ≤ P ≤ 0,4
M. Gastr.	Kontrolltiere	320,3(±5,3)			
	30 Min.n.Stroph.	300,0(±4,3)	- 8	3,66	0,001 ≤ P ≤ 0,01
	180 Min.n.Stroph.	295,8(±9,6)	-9,5	2,72	0,02 ≤ P ≤ 0,05
Herz	Kontrolltiere	1[illegible] (±19,3)			
	30 Min.n.Stroph.	[illegible] (±10,0)	- 42	2,8	0,01 ≤ P ≤ 0,02
	180 Min.n.Stroph.	173 (± 7,2)	+ 18	1,3	0,2 ≤ P ≤ 0,3

		Natrium			
		mg%	Differenz geg. Kontr. %	t	P
Serum	Kontrolltiere	384,6(-15,4)			
	30 Min.n.Stroph.	329,2(-15,7)	- 14	2,25	0,02 ≤ P ≤ 0,05
	180 Min.n.Stroph.	384,0(-13,1)	-		
M. Gastr.	Kontrolltiere	61,9(-1,71)			
	30 Min.n.Stroph.	76,7(-1,54)	+ 25	6,44	P ≤ 0,001
	180 Min.n.Stroph.	80,0(-1,44)	+ 29	8,95	P ≤ 0,001
Herz	Kontrolltiere	80,6(-4,53)			
	30 Min.n.Stroph.	60,9(-4,45)	- 25	2,49	0,02 ≤ P ≤ 0,05
	180 Min.n.Stroph.	87,3(-2,48)	+ 9	0,96	0,3 ≤ P ≤ 0,4

Die Werte ( ) = mittlerer Fehler des Mittelwertes

Tabelle 3

Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums und des Skelettmuskels (M. tibialis anterior) 8 Stunden nach subcutaner Injektion von 150 γ K-Strophanthin/100g

Weisse Ratten von 90-120 g Gruppen von je 5 Tieren

		Kalium			
		mg%	Diff. geg. Kontr. %	t	P
Serum	Kontrolltiere	23,7(±0,76)			
	8 Std.n.Stroph.	22,1(±0,51)	-23,0	3,75	0,02<P<0,05
Muskel	Kontrolltiere	519 (± 7,1)			
	8 Std.n.Stroph.	479,5 (± 5,6)	- 7,5	2,66	0,02<P<0,05

		Natrium			
		mg%	Diff. geg. Kontr.%	t	P
Serum	Kontrolltiere	502 (±19,1)			
	8 Std.n.Stroph.	440 (±20,2)	-12,3	2,25	0,05<P<0,1
Muskel	Kontrolltiere	64,8(± 1,3)			
	8 Std.n.Stroph.	68,6(± 1,4)	+ 5,9	1,95	0,05<P<0,1

1. Der Einfluß von k-Strophanthin auf die renale Kalium- und Natriumausscheidung

In der Tabelle 4 (s.S. 12) sind 5 Versuche dargestellt. Diese Tabelle erfaßt die renale Kalium- und Natriumausscheidung nach subcutaner Injektion von 15 γ k-Strophanthin/100g. Die Zahlen geben die ausgeschiedene Menge in % Körpergewicht an. In den in Tabelle 4 erfassten Versuchen bestimmten wir an Gruppen von je 5 Tieren die Kalium- und Natriumausscheidung nach subcutaner Injektion von 15 γ k-Strophanthin und verglichen mit derjenigen entsprechender Kontrollgruppen. In allen Versuchen war die Kaliumausscheidung der Strophanthin-behandelten Tiere gegenüber den unbehandelten Kontrollen deutlich erhöht; die Kaliumkonzentration (mg%) stieg im Mittel um 51%, die absolut ausgeschiedene Kaliummenge(mg) um 44% an.

Bei der Betrachtung der Einzelergebnisse erscheint bemerkenswert, daß die verstärkte Kaliumausscheidung nach Strophanthin in einem gewissen Grade von der ausgeschiedenen Harnmenge abhängig ist; je mehr Wasser die Tiere vor dem Versuch erhielten, und je mehr Harn sie infolgedessen im Verlauf von 2 Stunden ausschieden, um so größer war die Differenz der Kaliumausscheidung zwischen Strophanthin-behandelten Tieren und Kontrolltieren. So war z.B. in dem Versuch 1 ohne Vorwässerung die Kaliumkonzentration im Harn der Strophanthin-behandelten Tiere gegenüber den Kontrollen um 169% erhöht, während sie im Versuch 5 nach Vorwässerung mit 40 ccm/kg um 620% anstieg.

Gleiches gilt auch für die Ausscheidung der absoluten Kaliummenge in mg: Bei den Kontrolltieren schwankten die ausgeschiedenen Kaliummengen in allen Versuchen nur innerhalb eines verhältnismäßig engen Bereiches(10-21mg), während sie bei den Strophanthin-behandelten Tieren nach Vorwässerung stark zunahmen (von 39-115 mg). Auf die Deutung dieser Versuchsergebnisse wird später noch eingegangen.

Tabelle 4

	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Natriumgehalt			
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	mg	Diff. gegen Kontr.%	mg%	Diff. gegen Kontr.%	mg	Diff. gegen Kontr.%
Nr. 1											
Kontroll-tiere	-	3.2		[illegible]		10.8					
Strophan-[illegible]		4.1	+ 28	[illegible]	+ [illegible]	[illegible]	+ 255				
Nr. 2											
[illegible]	o	[illegible]		[illegible]		[illegible]		[illegible]		0.25	
[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	+ [illegible]	[illegible]	+ 184	1.1	+ 340
Nr. 3											
[illegible]		[illegible]						[illegible]		0.77	
[illegible] thin		[illegible]	[illegible]					10.6	+ 80	1.5	+ 95
Nr. 4											
[illegible]		[illegible]		[illegible]		21.0		51		3.0	
[illegible]		[illegible]	+ 7.6	420	+ 389	[illegible]	+ 445	105	+ 239	29	+ 262
Nr. 5											
Kontroll-tiere	[illegible]	[illegible]		3[illegible]		[illegible]		7.9		2.4	
Strophan-[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]	+ [illegible]	95.0	+ 750	[illegible]	+ 265	10.8	+ 350
[illegible]			+ [illegible]		+ [illegible]		+ 444		+ 192		+ 262

Auch die Natriumausscheidung war nach 150 γ Strophanthin in allen Versuchen eindeutig erhöht. Die Steigerung betrug im Mittel jedoch nur 262% gegenüber 444% beim Kalium.

In einer weiteren Versuchsreihe prüften wir, ob auch kleinere Strophanthingaben (25 γ/100g) bereits die Kalium- und Natriumausscheidung beeinflussen. In 5 Versuchen fanden wir, daß nach 25 γ k-Strophanthin die Kaliumausscheidung regelmässig erhöht war - im Mittel um 168% -, während die Natriumausscheidung wie im vorherigen Versuch weniger gesteigert (41%), in einem Versuch sogar erniedrigt war (siehe Tabelle 5 auf Seite 14). Diese Tabelle erfaßt die renale Kalium- und Natriumausscheidung nach subcutaner Injektion von 25 γ k-Strophanthin/100 g. Die Zahlen geben die ausgeschiedene Menge pro kg Körpergewicht an.

[illegible]. Versuche an [illegible]

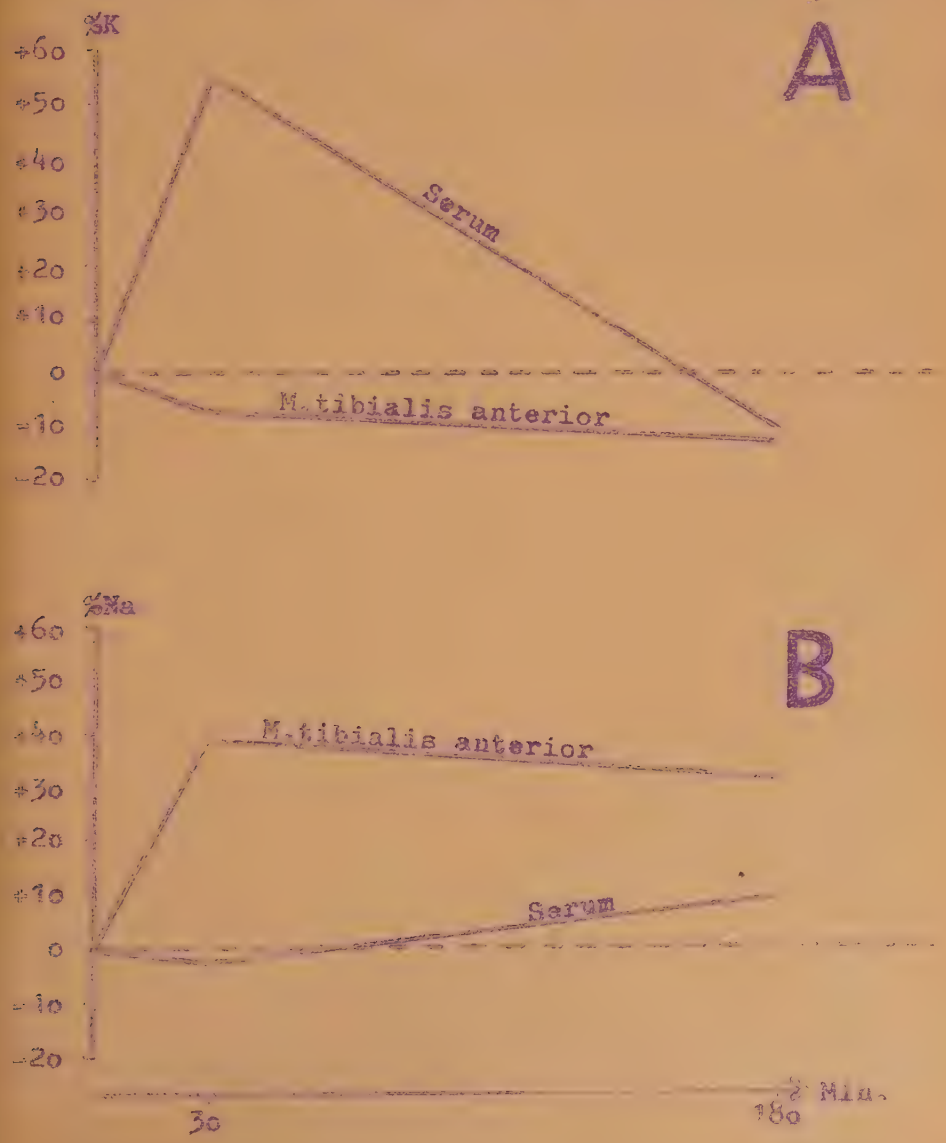
a) [illegible]
[illegible] 30 und 150 Min. nach [illegible] Injektion von 100 γ k-Strophanthin

[illegible] 16)).

	Perorale Wassergabe ccm/Kg	Urinvolumen ccm	Diff. gegen Kontr.%	Kaliumgehalt mg%	Diff. gegen Kontr.%	mg	Diff. gegen Kontr.%	Natriumgehalt mg%	Diff. gegen Kontr.%	mg	Diff. gegen Kontr.%	Kreatinin g
Nr.1												
Kontr.T.	–	3.2		349		10.8						
Stroph.		4.1	+ 28	390	+ 155	40.0	+ 270					
Nr.2												
Kontr.T.	10	1.3		190		5.4		5.2		0.18		
Stroph.		3.7	+ 32	392	+ 106	14.5	+ 168	9.5	+ 83	0.37	+ 106	
Nr.3												
Kontr.T.	10	4.9		199		10.0		5.7		0.25		
Stroph.		1.5	– 28	304	– 153	17.5	+ 75	6.0	+ 5	0.2	– 20	
Nr.4												
Kontr.T.	20	16.7		41.2		6.7		3.6		0.56		
Stroph.		16.7	–	104	+ 158	15.8	+ 150	4.0	+ 11	0.74	+ 32	
Nr.5												
Kontr.T.	20	13.0		46.3		6.1		5.9		0.77		
Stroph.		15.9	+ 22	104	+ 1[illegible]	16.5	+ 170	8.9	+ 51	1.4	+ 82	
Nr.6												
Kontr.T.	30	30.0		34.[illegible]		10.4		7.9		3.2		
Stroph.		34.0	+ 13	71.[illegible]	109	24.3	+ 134	9.9	+ 25	3.4	+ 6	
Mittelwerte:			+ 11		+ 1[illegible]		+ 161		+ 35		+ 41	

Abbildung 2

Die prozentualen Veränderungen des Kaliumgehaltes (A) und des Natriumgehaltes (B) im Serum und Skelettmuskel bei nebennierenlosen Ratten 30 und 180 Minuten nach subcutaner Injektion von 100 µ k-Strophanthin/100 g



T a b e l l e 6

Der Kalium- und Natriumgehalt des Serums und des Skelettmuskels (M.tibialis anterior) bei nebennierenlosen Ratten nach subcutaner Injektion von 100 µg k-Strophanthin/100g
([illegible] Tage nach Epinephrektomie)

Weisse Ratten von 100-140 g.
Gruppen von 3 bis 6 Tieren

		Kalium			
		mg %	Diff. gegen Kontr.%	t	P
Serum	Kontrolltiere	27.5 (±0.9)			
	30 Min.n.Stroph.	42.0 (±0.9)	+ 52.7	11.6	P<0.001
	180 Min.n.Stroph.	24.4 (±1.5)	- 11.2	1.7	0.1<P<0.2
M. tibialis	Kontrolltiere	3[illegible].0 (±3.3)			
	30 Min.n.Stroph.	369.3 (±3.3)	- 7.4	6.4	P<0.001
	180 Min.n.Stroph.	537.3 (±3.3)	+ 10.4	6.2	P<0.001

		Natrium			
		mg %	Diff. gegen Kontr.%	t	P
Serum	Kontrolltiere	449.0 (±14.[illegible])			
	30 Min.n.Stroph.	435.0 (±15.0)	- 3.2	0.86	0.5<P<0.[illegible]
	180 Min.n.Stroph.	436.6 (±10.2)	+ 8.4	2.2	0.5<P<0.[illegible]
M. tibialis	Kontrolltiere	[illegible] (± 0.8)			
	30 Min.n.Stroph.	88.1 (± 4.7)	+ 41.5	5.05	P<0.01
	180 Min.n.Stroph.	82.0 (± 1.9)	+ 31.6	9.2	P<0.01

b) Die renale Kalium- und Natriumausscheidung

Epinephrektomierte Ratten scheiden mehr Kalium, ganz besonders aber weit mehr Natrium im Harn aus als normale Tiere. Aus der Tab.7 geht hervor, daß diese im Vergleich mit Normaltieren vermehrte Ausscheidung im Durchschnitt von 4 Versuchen für Kalium 26%, für Natrium 1o57% beträgt. Trotz dieser schon an sich erhöhten Elektrolytausscheidung verursachen 25 γ/1oog k-Strophanthin eine deutliche zusätzliche Steigerung. Diese erreicht für Kalium achtfach höhere Werte als bei den nicht mit Strophanthin behandelten epinephrektomierten Kontrolltieren, für Natrium zweifach höhere Werte.

T a b e l l e 7

Prozentuale Zunahme der renalen Kalium- und Natriumausscheidung epinephrektomierter Ratten mit und ohne Strophanthin-Vorbehandlung gegenüber nichtepinephrektomierten Kontrolltieren

Mittelwerte aus 4 Versuchen			
	Harnvolumen	Kaliumgehalt	Natriumgehalt
Epinephrektomierte Ratten	- 26 %	+ 26 %	+ 1o57 %
Epinephrektomierte Ratten nach 25 k-Strophanthin	+ 12 %	+212 %	+ 2o19 %

Bemerkungen zu den Versuchsergebnissen

Die Muskelzelle besitzt normalerweise einen wesentlich höheren Kaliumgehalt und einen niedrigeren Natriumgehalt als die extracelluläre Flüssigkeit und das Serum. (Die Elektrolytkonzentration im Serum kann der des extracellulären Raumes gleichgesetzt werden.) Es beseteht also ständig ein Konzentrationsgefälle für Kalium von innen nach außen und für Natrium von außen nach innen. Man bezeichnet dieses Konzentrationsgefälle als Kalium- bzw. Natriumgradienten. Diese Konzentrationsunterschiede sind eine wesentliche Voraussetzung für das Zustandekommen der Muskelkontraktion, da sie bei der Erregung den für die Kontraktion erforderlichen Kaliumaustritt erst ermöglichen (Ernst und Scheffer, Fenn und Hebb, Somogy und Verzar).

Die Abgabe von Kaliumionen vollzieht sich bei der normalen Muskelkontraktion im Austausch gegen extracelluläre Natriumionen (Ernst und Scheffer (1928), Tipton (1938), Fleckenstein). Dieser Elektrolytausgleich während der Erregungsphase, der nur in Richtung des Diffusionsgefälles stattfindet, müßte bald zu einer Erschöpfung des K^+-Bestandes im Zellinnern führen, wenn nicht in der Erholungsphase ein umgekehrter Vorgang Kalium in die Zelle hineinpumpen und Natrium herausschaffen würde. Diese Elektrolytbewegung in der Erholungsphase erfolgt gegen den Kalium- bzw. Natriumgradienten und ist nur unter Energieaufwand möglich. Man nennt diesen Mechanismus, dessen Wirkungsweise noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt ist, auch Kalium-Natrium-Pumpe. Der Zweck dieser Pumpe ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der für die Kontraktion so wichtigen Kalium- bzw. Natriumgradienten.

Strophanthin scheint diese Kalium-Natrium-Pumpe zu hemmen. Die durch hohe Strophanthindosen verursachte langdauernde Verminderung des Kaliumgehaltes des Muskels führte daher ihre Erklärung darin, daß die Energie erfor-

dernde "restitutive" Wiederaufnahme der ausgetretenen Kaliumionen gehemmt ist. Die letzte Ursache dieser Hemmungswirkung wäre dann vielleicht in einer Hemmung energieliefernder Stoffwechselreaktionen durch Strophanthin zu erblicken. Diese Vorstellung würde eine Stütze finden in den Versuchsergebnissen anderer Autoren, die eine Hemmung des glykolytischen Zuckerabbaus durch Strophanthin beobachteten (Schoeller und Gehrke (1926), Freund (1936), Schatzmann (1954)). Die muskellähmende Wirkung hoher Strophanthindosen (Lendle, Greeff und Westermann) könnte hierin ihre Erklärung finden.

Während die Änderungen des Kalium- und Natriumgehaltes im Serum als Folge der im Gewebe stattfindenden Ionenverschiebungen zu verstehen sind, ist die erhöhte renale Elektrolytausscheidung hierdurch nur zum Teil erklärt. Im Harn fanden wir nach Strophanthin sowohl die Kalium- als auch die Natriumkonzentration stark erhöht. Die vermehrte Kaliumausscheidung könnte durch die nach Strophanthin auftretende Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum bedingt sein. Die vermehrte Natriumausscheidung muß jedoch eine andere Ursache haben, da Strophanthin den Natriumgehalt des Serums nicht erhöht, sondern sogar erniedrigt. Sie scheint durch eine direkte Wirkung des Strophanthins auf die Niere, d.h. durch eine Hemmung der tubulären Rückresorption des Natriums zustande zu kommen. Hierfür sprechen auch Befunde von Gremels, wonach Strophanthin am Herz-Lungen-Nierenpräparat eine vermehrte Natriumausscheidung verursacht.

Zusammenfassung

1. An Ratten verursacht Strophanthin einen Anstieg des Kaliumgehaltes und eine Abnahme des Natriumgehaltes des Serums. Im Skelettmuskel kommt es umgekehrt zu einer Verminderung des Kalium- und einer Vermehrung des Natriumgehaltes.

2. Die langanhaltende Verminderung des Kaliumgehaltes des Muskels wird mit einer Hemmung der "Kalium-Natrium-Pumpe" erklärt, in dem Sinne, daß Strophanthin die Energie erfordernde restitutive Wiederaufnahme von Kalium in die Muskelzelle durch Hemmung energieliefernder Stoffwechselreaktionen verhindert.

3. Nach Strophanthin kann die Ausscheidung von Kalium im Harn um 600-700%, die von Natrium um 300-350% vermehrt sein. Die Kaliurie läßt sich mit der durch Strophanthin verursachten Kaliaemie erklären. Für die vermehrte Natriumausscheidung wird eine Hemmung der tubulären Rückresorption angenommen.

4. Prinzipiell gleiche Ergebnisse wurden an epinephrektomierten Ratten erhalten. Für das Zustandekommen der Strophanthinwirkungen auf den Mineralhaushalt ist demnach eine Mitwirkung der Nebennierenrindenhormone nicht erforderlich.

Literatur

1. Bomskov, C. und K. Bahnsen: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 178, 1 (1935)
2. Borasi, M.: Arch.ital.Sci.farmacol. 1o, 264 (1941)
3. Cattel, M. and H. Goodell: Science 86, 186 (1937)
4. Cattel, M.: J. Pharmacol. 62, 459 (1938)
5. Ernst, E. und L. Scheffer: Pflügers Arch. 22o, 655 (1928) usw.
6. Fenn, W.O., D.M. Cobb, J.F. Manary and J.R. Bloor: Amer. J. Physiol. 121, 595 (1938)
7. Fleckenstein, A.: Der Kalium- und Natrium-Austausch als Energieprinzip im Muskel und Nerven. Springer-Verlag 1955
8. Freund, H.: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 18o, 224 (1936)
9. Groeff, R. und E. Westermann: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. (im Druck)
10. [illegible]: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 13o, 61 (1928)
11. [illegible] and [illegible] Cattel: J. Pharmacol. [illegible], 267 (194[illegible])
12. [illegible]: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1949

13. Hotovy, H. und W. König: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 213, 175 (1951)

14. Lendle, L.: Digitaliskörper und verwandte herzwirksame Glykoside, Handbuch der exper. Pharmakol. Erg.Werk I (1935)

15. Lendle, L. und D. Oldenburg: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 211, 352 (1954)

16. Rodeck, H. und W. Doden: Biochem. Ztschr. 326, 405 (1956)

17. Schatzmann, H.J.: Helvet. Physiol. Acta 11, 346 (1953)

18. Schoeller W. und M. Gehrke: Biochem. Ztschr. 172, 358 (1926)

19. Sherrod, T.R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 65, 69 (1947)

20. Somogyi, J.C. und F. Verzar: Arch. internat. Pharmacodyn. 65, 221 (1941)

21. Ther, L.: Pharmakologische Methoden. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1949

22. Tipton, S.R.: Amer. J. Physiol. 124, 322 (1938)

23. Wood, E.H. and S.K. Moe: Amer. J. Physiol. 123, 219 (1938)

Herrn Professor Dr.med. P. Holtz danke ich für die Überlassung der zur Durchführung der Arbeit notwendigen Mittel.

Herrn Privatdozent Dr.med. A. Greeff danke ich für seine Anregung und Unterstützung bei den Versuchen.

L e b e n s l a u f

Am 21. Februar 1929 wurde ich in Hannover geboren. Dort besuchte ich die Oberschule und erhielt Ostern 1948 das Zeugnis der Reife.

Nach 2½-jähriger Tätigkeit in einem zahntechnischen Labor begann ich im Wintersemester 1950/51 mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main. Nach 7 Semestern legte ich dort das zahnärztliche Staatsexamen ab und erhielt im Juli 1954 die Approbation als Zahnarzt. Danach begann ich mit der Arbeit für meine Dissertation, die im Juli 1955 abgeschlossen war.

Hans B o d e

55 / 189